



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
**17.04.2002 Patentblatt 2002/16**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 31/716, C08B 37/00,  
A61K 7/48**

(21) Anmeldenummer: **01128699.4**

(22) Anmeldetag: **17.07.1997**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**CH DE DK FI FR GB LI SE**

• **Suter, Franz**  
**5312 Böttingen (CH)**

(30) Priorität: **19.07.1996 DE 19629117**

(74) Vertreter: **Lau-Loskill, Philipp, Dipl.-Phys.**  
**Patentanwalt**  
**Berger Dorfstrasse 35**  
**41189 Mönchengladbach (DE)**

(62) Dokumentnummer(n) der früheren Anmeldung(en)  
nach Art. 76 EPÜ:  
**97112307.0 / 0 819 703**

(71) Anmelder: **Mibelle AG Cosmetics**  
**5033 Buchs (CH)**

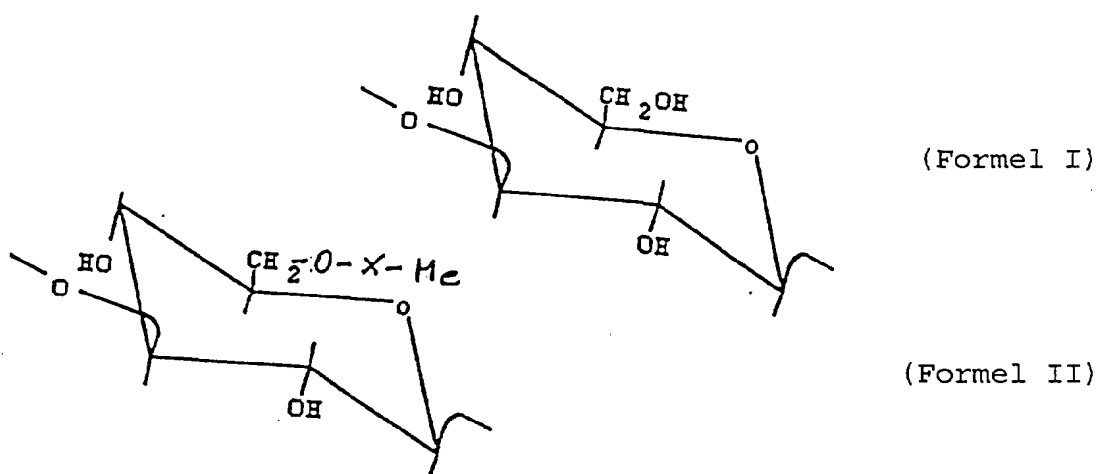
Bemerkungen:

Diese Anmeldung ist am 01 - 12 - 2001 als  
Teilanmeldung zu der unter INID-Kode 62  
erwähnten Anmeldung eingereicht worden.

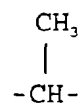
(72) Erfinder:  
• **Züllli, Fred, Dr.sc.nat.**  
**5024 Küttingen (CH)**

(54) **Pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzung enthaltend polymere  
Glucanäther-Derivate**

(57) Es wird eine topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung beschrieben, wobei die Zusammensetzung neben den üblichen Inhaltsstoffen mindestens einen Wirkstoff enthält, der mindestens ein polymeres Glucanäther-Derivat ist, das neben Monomereinheiten der Formel I auch solche Monomereinheiten der allgemeinen Formel II aufweist,



wobei die Monomereinheiten der Formel I mit den Monomereinheiten der Formel II über eine 1,3-beta-glykosidische Bindung verknüpft sind und wobei in Formel II X eine -CH<sub>2</sub>-COO-Gruppe, eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-Gruppe, eine



COO-Gruppe und/oder eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>-Gruppe und

Me Wasserstoff, ein Alkali- und/oder ein Erdalkalimetall bedeuten. Hierbei enthält die Zusammensetzung das Glucan-äther-Derivat in einer Konzentration zwischen 0,002 Gew.% und 8 Gew.%, vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 0,02 Gew.% und 4 Gew.%.

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft polymere Glucanäther-Derivate, ein Verfahren zur Herstellung derartiger Glucanäther-Derivate sowie die Verwendung dieser Glucanäther-Derivate.

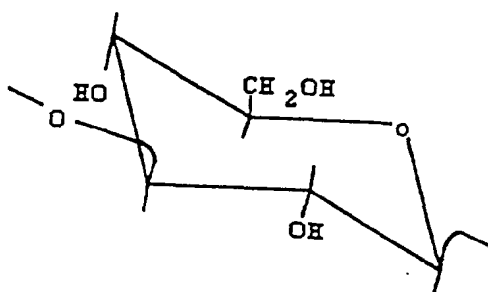
[0002] Glucan ist eine 1,3-beta-Polyglukose und wird durch einen alkalischen sowie sauren Aufschluß aus Hefezellen gewonnen, wie dieser beispielsweise in den US-PS 5,397,773, der US-PS 5,250,436 oder der US-PS 5,223,491 beschrieben ist.

[0003] Der Hauptnachteil des so isolierten Glucans ist darin zu sehen, daß das Glucan eine extrem geringe Löslichkeit in wäßrigen Systemen besitzt, so daß es dementsprechend beispielsweise für wäßrige formulierte pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitungen nur bedingt geeignet ist.

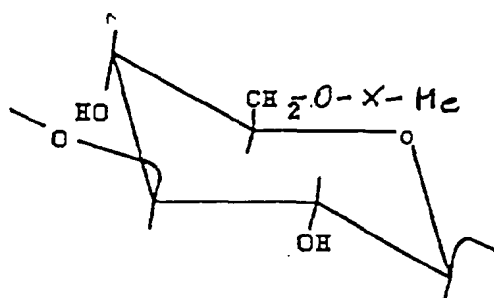
[0004] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine polymere Verbindung auf der Basis von Glucan zur Verfügung zu stellen, die im Vergleich zu Glucan eine wesentlich verbesserte Löslichkeit in wäßrigen Systemen besitzt.

[0005] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein polymeres Glucanäther-Derivat mit den kennzeichnenden Merkmalen des Patentanspruchs 1 gelöst.

[0006] Die erfindungsgemäßen polymeren Glucanäther-Derivate besitzen neben Monomereinheiten der Formel I auch solche Monomereinheiten der allgemeinen Formel II.



(Formel I)



(Formel II)

[0007] Hierbei sind die Monomereinheiten der Formel I mit den Monomereinheiten der Formel II über eine 1,3-beta-glykosidische Bindung verknüpft, wobei in Formel II

[0008] X eine  $-\text{CH}_2-\text{COO}-$ Gruppe, eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-$ Gruppe, eine



COO-Gruppe und/oder eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3-$ Gruppe und Me Wasserstoff, ein Alkali- und/oder ein Erdalkalimetall bedeuten.

[0009] Die erfindungsgemäßen polymeren Glucanäther-Derivate besitzen eine hervorragende Wasserlöslichkeit, wobei abhängig von der Gruppe X und der Gruppe Me in Formel II diese Wasserlöslichkeit um den Faktor 100 bis

etwa 500 größer ist als die Wasserlöslichkeit von Glucan. Diese extrem große Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivate, die absolut gesehen bis zu etwa 80 g pro Liter Wasser beträgt, führt dazu, daß die erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivate ausgezeichnet als Wirkstoffe in pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zubereitungen eingesetzt werden können, wobei derartige pharmazeutische bzw. kosmetische Zubereitungen vorzugsweise topisch appliziert werden und z.B. zur Prophylaxe und/oder Therapie von Hauterkrankungen, Hautverletzungen, Hautreizungen sowie Hautalterung, verwendet werden, wie dies nachfolgend noch detailliert erklärt ist.

**[0010]** Auch lassen sich die erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivate relativ einfach und sehr schonend herstellen, wie dies nachfolgend noch beim erfindungsgemäßen Verfahren beschrieben ist.

**[0011]** Vorzugsweise besitzen die erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivate ein Molekulargewicht zwischen 20.000 und 2.000.000, insbesondere zwischen 50.000 und 500.000.

**[0012]** Die gute Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivate hängt nicht nur von der vorstehend in der Formel II mit X und Me bezeichneten Gruppen sondern auch von dem Durchschnittssubstitutionsgrad ab, wobei bei den erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivate der mittlere Durchschnittssubstitutionsgrad zwischen 0,4 und 0,9, insbesondere zwischen 0,6 und 0,8, variiert. Insbesondere dann, wenn der mittlere Durchschnittssubstitutionsgrad 0,75 beträgt und wenn in der Formel II X eine  $-\text{CH}_2\text{-COO-}$  Gruppe und Me Natrium darstellt, besitzt ein derartiges Carboxymethylglucan-Natrium eine ausgezeichnete Wasserlöslichkeit, die im Bereich von etwa 40 g/l Wasser liegt. Von daher wird dieses spezielle Glucanäther-Derivat bevorzugt zur Herstellung von topisch applizierbaren pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzungen, wie diese nachfolgend noch im Detail beschrieben sind, eingesetzt.

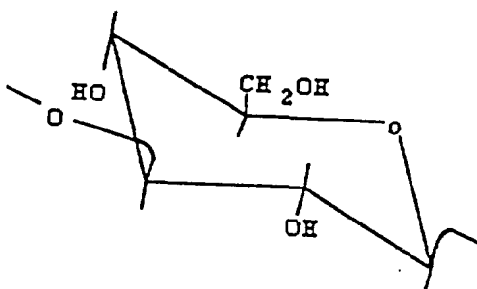
**[0013]** Grundsätzlich können bei den erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivaten der in der Formel II mit Me gekennzeichnete Rest Wasserstoff, ein Alkalimetall und/oder ein Erdalkalimetall bedeuten. Besonders dann, wenn in der Formel II Me für ein Alkalimetall, vorzugsweise für Natrium, steht, weist ein derartiges konkretes Glucanäther-Derivat eine hohe Hautverträglichkeit auf, so daß dieses Glucanäther-Derivat selbst bei empfindlichen Anwendern keine Hautreizungen verursacht.

**[0014]** Dies trifft auch auf solche Glucanäther-Derivate zu, bei denen in der vorstehend wiedergegebenen Formel II X für eine  $-\text{CH}_2\text{-COO-}$  Gruppe und/oder für eine  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{-}$  Gruppe steht, wobei festgestellt werden konnte, daß diese konkreten Glucanäther-Derivate neben einer guten Wasserlöslichkeit und einer hohen Hautverträglichkeit des weiteren ausgezeichnete Wirksamkeitseigenschaften besitzen, so daß derartige Glucanäther-Derivate bevorzugt in topisch applizierbaren pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zubereitungen eingesetzt werden, die zur Prophylaxe und/oder Therapie von Hauterkrankungen, Hautverletzungen, Hautreizungen, sowie Hautalterung verwendet werden.

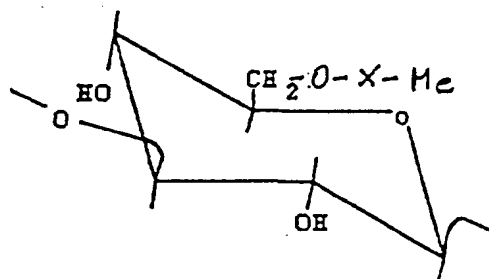
**[0015]** Die vorliegende Erfindung betrifft desweiteren ein Verfahren, mit dem die vorstehend genannten Glucanäther-Derivate besonders einfach herstellbar sind.

**[0016]** Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren mit den kennzeichnenden Merkmalen des Patentanspruchs 6 gelöst.

**[0017]** Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von polymeren Glucanäther-Derivaten, die neben Monomereinheiten der Formel I auch solche Monomereinheiten der allgemeinen Formel II aufweisen,



(Formel I)



(Formel II)

wobei die Monomereinheiten der Formel I mit den Monomereinheiten der Formel II über eine 1,3-beta-glykosidische Bindung verknüpft sind und wobei in Formel II

**[0018]** X eine -CH<sub>2</sub>-COO-Gruppe, eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-Gruppe, eine

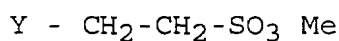
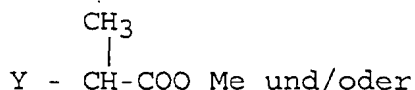
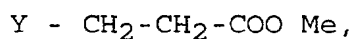
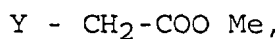


COO-Gruppe und/oder eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>-Gruppe und Me Wasserstoff, ein Alkali- und/oder ein Erdalkalimetall bedeuten, sieht vor, daß

a) gereinigtes und weitestgehend lipidfreies Glucan in einem niedrigen Alkohol, vorzugsweise Isopropanol, unter Zusatz einer alkalischen Lösung behandelt wird,

b) hiernach ein Teil der alkalischen Lösung entfernt wird,

c) die dabei anfallende Suspension auf eine Temperatur zwischen 40 °C und 60 °C erwärmt und anschließend bei dieser Temperatur mit einer wäßrigen Lösung eines Salzes einer Halogencarbonsäure oder einer Halogensulfonsäure der nachfolgenden Formeln III



(Formeln III)

umgesetzt wird, wobei in den Formeln III Y ein Halogen und Me ein Alkali- und/oder Erdalkalimetall bedeuten,

d) nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bis vier Stunden das so gebildete Glucanäther-Derivat gewaschen und daß

e) das gewaschene Glucanäther-Derivat schonend getrocknet wird.

**[0019]** Das erfindungsgemäße Verfahren weist zunächst den entscheidenden Vorteil auf, daß es relativ einfach und mit geringem apparativem Aufwand durchführbar ist. Desweiteren konnte festgestellt werden, daß sich nach dem zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren die in den Formeln I und II wiedergegebenen polymeren Glucanäther-

Derivate besonders schonend und mit hoher Reinheit herstellen lassen, so daß dementsprechend die erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivate schnell verfügbar sind. Auch treten bei dem erfindungsgemäßen Verfahren keine unerwünschten Nebenreaktionen, so z.B. eine unerwünschte Spaltung der 1,3-beta-glykosidischen Bindung auf, was dazu führt, daß die erfindungsgemäßen polymeren Glucanäther-Derivate besonders reproduzierbar herstellbar sind und keine unerwünschten Nebenprodukte beinhalten. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivate hervorragend für pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitungen einsetzbar, wie dies nachfolgend noch näher beschrieben ist.

**[0020]** Grundsätzlich kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die vorstehend in der Stufe a) wiedergegebene Behandlung des gereinigten und weitestgehend lipidfreien Glucans unter Zusatz einer alkalischen Lösung bei jeder beliebigen Temperatur durchgeführt werden, wobei es jedoch besonders vorteilhaft ist, wenn diese Behandlung des gereinigten und weitestgehend lipidfreien Glucans bei Raumtemperatur, d.h. in einem Temperaturbereich zwischen etwa 16 °C und etwa 22 °C, durchgeführt wird. Dies hat den entsprechenden Vorteil, daß unerwünschte Nebenreaktionen schon in der ersten Reaktionsstufe a) des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens vermieden werden, so zum Beispiel eine unerwünschte Hydrolyse der 1,3-beta-glykosidischen Bindung, so daß dementsprechend die Reproduzierbarkeit und die Ausbeute des erfindungsgemäßen Verfahrens noch weiter verbessert wird.

**[0021]** Wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren der vorstehend unter Punkt a) wiedergegebene Reaktionsschritt bei Raumtemperatur ausgeführt, so variiert man abhängig von der zu erzielenden Ausbeute des jeweils zu synthetisierenden polymeren Glucanäther-Derivates und dessen Reinheit die Reaktionszeit zwischen etwa 10 Stunden und 25 Stunden, vorzugsweise zwischen etwa 12 Stunden und 20 Stunden.

**[0022]** Vorstehend ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bei dem zuvor erwähnten ersten Reaktionsschritt a) beschrieben, daß das gereinigte und weitestgehend lipidfreie Glucan in einem niedrigen Alkohol suspendiert wird. Hierfür wird vorzugsweise ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohol, insbesondere Isopropanol, angewendet, wobei das Massenverhältnis von Glucan zu dem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohol bzw. zu dem Isopropanol zwischen 1:10 bis 1:30, vorzugsweise zwischen 1:15 bis 1:25, variiert. Ein derartiges konkretes Massenverhältnis bewirkt unter anderem, daß bei dieser Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Verfahrens eine quantitative Umsetzung der Glucan-Suspension mit der vorzugsweise als wäßrige Natronlauge vorliegenden alkalischen Lösung erfolgt, was wiederum einen Einfluß auf die Reinheit des so hergestellten erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivates sowie auf die Wirtschaftlichkeit des erfindungsgemäßen Verfahrens hat.

**[0023]** Um bei dem erfindungsgemäßen Verfahren im eingangs wiedergegebenen Reaktionsschritt a) eine unerwünschte Nebenreaktion, so zum Beispiel die Spaltung der im Glucan enthaltenen 1,3-beta-glykosidischen Bindung, zu unterdrücken, sieht eine Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens vor, daß außer und/oder zusätzlich zu dem zuvor erwähnten Temperaturbereich sowie den zuvor beschriebenen Reaktionszeiten als alkalische Lösung eine 20 Gew.%ige bis 35 Gew.%ige wäßrige Natronlauge in einem Massenverhältnis von Glucan zu Natronlauge zwischen 1:1,5 und 1:3 verwendet wird.

**[0024]** Bei einer anderen Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird, wie vorstehend bei dem erfindungsgemäßen Verfahren im Reaktionsschritt b) beschrieben, nach dem Entfernen des Teiles der alkalischen Lösung und vor dem Erwärmen der Suspension eine weitere Menge eines niedrigen Alkohols, vorzugsweise des C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohols und insbesondere des Isopropanols, dem Reaktionsgemisch zugesetzt, so daß anschließend dann die um die entsprechende Alkoholmenge ergänzte Suspension auf eine Temperatur zwischen 40 °C und 60 °C erwärmt wird, wie dies bereits vorstehend beim erfindungsgemäßen Verfahren unter dem Reaktionsschritt c) beschrieben ist. Hierbei dient diese Maßnahme ebenfalls dazu, einerseits die Hydrolyse zu unterdrücken und andererseits eine gezielte Reaktion in der Stellung 6 herbeizuführen, so daß dementsprechend durch Anwendung dieser Verfahrensvariante hochreine Glucanäther-Derivate hergestellt werden können.

**[0025]** Grundsätzlich besteht bei der zuvor beschriebenen Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens die Möglichkeit, daß die zugesetzte Menge des niedrigen Alkohols nicht der Menge der teilweise entfernten alkalischen Lösung entspricht, wobei jedoch festgestellt werden konnte, daß besonders gute Ausbeuten dann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erzielbar sind, wenn die zugesetzte Menge des niedrigen Alkohols der Menge der teilweise entfernten alkalischen Lösung entspricht.

**[0026]** Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird vorstehend unter Punkt d) vorgesehen, daß das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Glucanäther-Derivat nach Ablauf einer Reaktionszeit zwischen 1 Stunde und 4 Stunden gewaschen wird. Grundsätzlich kann zum Waschen des nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Glucanäther-Derivates jedes geeignete organische Lösungsmittel verwendet werden, in dem das gebildete Glucanäther-Derivat nicht oder nur bedingt löslich ist.

**[0027]** Eine besonders geeignete Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens schlägt vor, daß zum Waschen des Glucanäther-Derivates der Zusatz einer Alkohol-/Wasser-Mischung erfolgt, wobei insbesondere Isopropanol-/Wasser-Mischungen in einem Volumenverhältnis von Isopropanol zu Wasser von 1:1 bis 1,5:1 besonders bevorzugt sind.

**[0028]** Um bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nach Abschluß der vorstehend unter Punkt d) angegebenen Re-

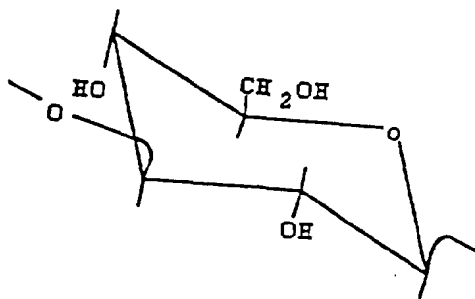
aktionszeit ein Abbruch der Reaktion sicher und reproduzierbar herbeizuführen, sieht eine andere Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens vor, daß das Reaktionsgemisch nach Ablauf der Reaktionszeit von 1 Stunde bis zu 4 Stunden durch Zusatz einer Säure, vorzugsweise durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure, auf einen pH-Wert zwischen 6,8 und 7,5 neutralisiert wird.

**[0029]** Um bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das hiernach hergestellte gewaschene und/oder neutralisierte Glucanäther-Derivat aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren, wird bevorzugt das so hergestellte und im wäßrigen System lösliche erfindungsgemäße Glucanäther-Derivat durch Zusatz eines niedrigen Alkohols, vorzugsweise durch Zusatz von Isopropanol, aus der wäßrigen Reaktionsmischung ausgefällt. Durch diese Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens kann das so hergestellte Glucanäther-Derivat nahezu quantitativ aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden, wobei ein derartig isoliertes Glucanäther-Derivat dann noch eine hohe Reinheit aufweist.

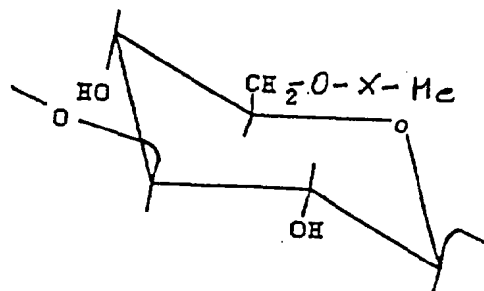
**[0030]** Bezüglich der sich an die Isolierung anschließende Trocknung ist festzuhalten, daß diese Trocknung des nach dem erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten Glucanäther-Derivats vorzugsweise schonend zu erfolgen hat. Hier hat sich gezeigt, daß eine Vakuumtrocknung in einem Temperaturbereich zwischen 40 °C und 80 °C ganz besonders diesen Anforderungen genügt, so daß eine derartige Trocknung bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt wird.

**[0031]** Die vorliegende Erfindung betrifft desweiteren die Verwendung der in den Patentansprüchen 1 bis 5 beanspruchten Glucanäther-Derivate oder der nach einem der Ansprüche 6 bis 16 hergestellten Glucanäther-Derivate als Wirkstoff in topisch anwendbaren, pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzungen.

**[0032]** Desweiteren betrifft die vorliegende Erfindung topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzungen, wobei die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen neben den üblichen Inhaltsstoffen als Wirkstoff mindestens ein polymeres Glucanäther-Derivat enthält, das neben Monomereinheiten der Formel I auch solche Monomereinheiten der allgemeinen Formel II aufweist,



(Formel I)



(Formel II)

wobei die Monomereinheiten der Formel I mit den Monomereinheiten der Formel II über eine 1,3-beta-glykosidische Bindung verknüpft sind und wobei in Formel II X eine -CH<sub>2</sub>-COO-Gruppe, eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO-Gruppe, eine



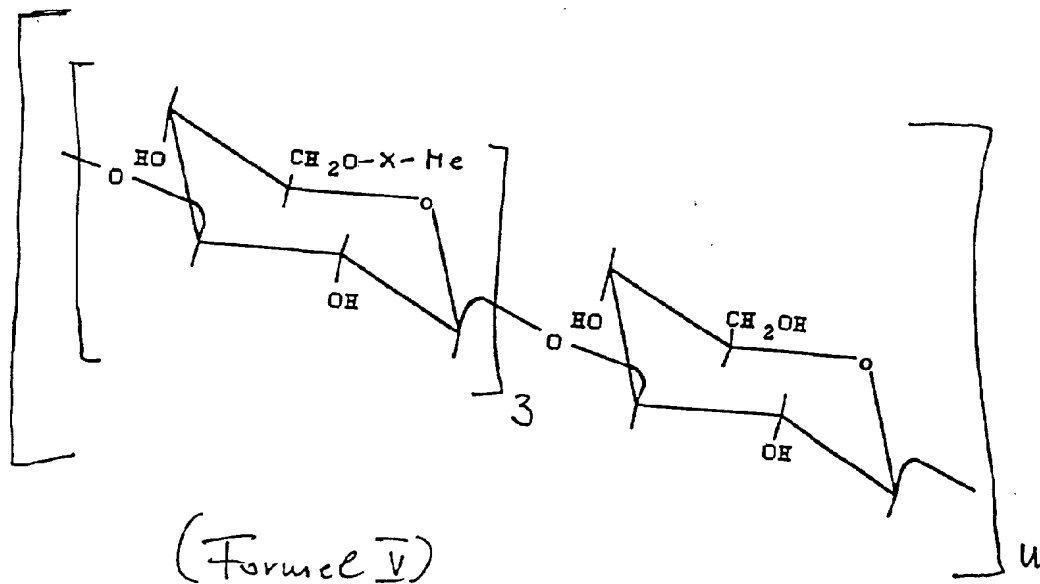
COO-Gruppe und/oder eine  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ -Gruppe und Me Wasserstoff, ein Alkali- und/oder ein Erdalkalimetall bedeuten.

**[0033]** Überraschend konnte festgestellt werden, daß die erfindungsgemäße Zusammensetzung, die eine zur topischen Anwendung geeignete Darreichungsform besitzt, hervorragend zur Prophylaxe und/oder Therapie von Hautreizungen bzw. Hauterkrankungen, die ihre Ursache in einem oxidativen Streß in der Haut haben, geeignet ist. Derartige Hauterkrankungen bzw. Hautreizungen werden durch UVA-Strahlen, oxidierenden Chemikalien, durch Sonneneinstrahlungen oder sonstigen umweltbedingten Beeinträchtigungen der Haut hervorgerufen. Auch treten derartige Hautveränderungen im Laufe der Hautalterung auf, so daß die erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung der Hautalterung entgegenwirkt.

**[0034]** Desweiteren betrifft die vorliegende Erfindung insbesondere auch eine topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung, wobei die erfindungsgemäße Zusammensetzung neben den üblichen Inhaltsstoffen als Wirkstoff mindestens ein nach einem der vorstehend beschriebenen Ansprüche 6 bis 16 hergestellte Glucanäther-Derivat enthält. Auch für diese erfindungsgemäße Zusammensetzung gelten die Anwendungsgebiete und Vorteile, die bereits vorstehend beschrieben sind und nachfolgend noch dargelegt werden.

**[0035]** Die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren, pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzungen weisen das erfindungsgemäße Glucanäther-Derivat bzw. das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Glucanäther-Derivat insbesondere in einer Konzentration zwischen 0,002 Gew.% und 8 Gew.%, vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 0,02 Gew.%- und 4 Gew.%, jeweils bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, auf.

**[0036]** Insbesondere dann, wenn in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen das erfindungsgemäße Glucanäther-Derivat oder das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Glucanäther-Derivat, das vorstehend ausführlich beschrieben ist und das insbesondere einen Durchschnittssubstitutionsgrad von  $0,75 \pm 0,1$ , aufweist, vorhanden ist, sind die zuvor beschriebenen therapeutischen und prophylaktischen Eigenschaften im verstärkten Maße vorhanden. Ein derartiger Wirkstoff läßt sich dann durch die allgemeine Formel V wiedergeben, wobei das Molekulargewicht des dort beschriebenen Glucanäther-Derivates zwischen 20.000 und 2.000.000, vorzugsweise zwischen 50.000 und 500.000 variiert. In der Formel V haben X und Me die selbe Bedeutung, wie diese vorstehend bereits mehrfach angegeben ist.

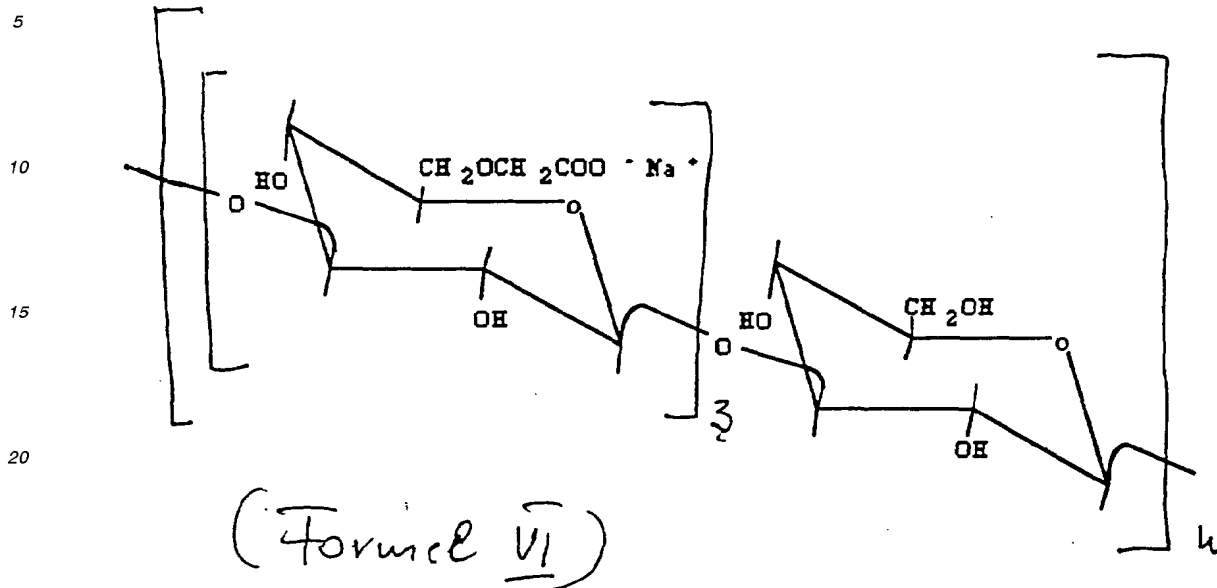


**[0037]** Wie bereits vorstehend ausgeführt ist, sind die erfindungsgemäßen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzungen insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von durch oxidativen Streß in der Haut hervorgerufenen Erkrankungen, Reizungen und/oder Beschwerden verwendbar. Hierunter fallen auch solche Erkrankungen bzw. Reizungen und/oder Beschwerden, die im Laufe der Alterung der Haut auftreten. Konkret sind hier beispielsweise raue Haut, fehlende Elastizität, Faltenbildung, trockene Haut und die Hautschorfbildung zu benennen, wobei nachfolgend noch auf spezielle Verwendungen und Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung eingegangen wird.

**[0038]** Eine besonders geeignete Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung sieht vor, daß die



erfindungsgemäße Zusammensetzung als Wirkstoff ein Carboxymethyl-Glucan der nachfolgenden Formel VI



enthält, wobei dieses Carboxymethyl-Glucan vorzugsweise so hergestellt ist, wie dies vorstehend beschrieben und in den Patentansprüchen 6 bis 16 beansprucht ist.

**[0039]** Das bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangssubstanz eingesetzte gereinigte und weitestgehend lipidfreie Glucan kann nach den an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Besonders geeignet ist es jedoch, wenn dieses Glucan so isoliert worden ist, wie dies in der am 19. Juli 1996 eingereichten deutschen Patentanmeldung 196 29 118.6 beschrieben ist, wobei im Rahmen der vorliegenden Offenbarung der Inhalt dieser Anmeldung mit erfaßt sein soll.

**[0040]** Vorstehend ist im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung beschrieben, daß diese hervorragend zur Prophylaxe und/oder Therapie von Hautreizungen bzw. Hauterkrankungen, die ihre Ursache in einem oxidativen Streß in der Haut haben, geeignet ist.

**[0041]** Überraschend konnte desweiteren festgestellt werden, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzung, die das erfindungsgemäße Glucanäther-Derivat oder das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Glucanäther-Derivat als Wirkstoff aufweist, mit besonderem Erfolg auch als Anti-Aging-Mittel verwendbar ist. Insbesondere konnte beobachtet werden, daß bereits nach wenigen Tagen der Anwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung eine Straffung der Haut, eine Reduktion der Faltentiefe und ein Glätten von rauher Haut eintrat, wobei die Anwender der erfindungsgemäßen Zusammensetzung übereinstimmend berichteten, daß sich die mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung behandelte Haut wesentlich elastischer und geschmeidiger anfühlte. Gleichzeitig reduzierte sich die Faltentiefe und Faltenhäufigkeit, insbesondere im Augenbereich, Wangenbereich und Oberlippenbereich. Ferner wurde festgestellt, daß sich bereits nach einem wiederholten Auftragen, so beispielsweise nach einem zweimaligen bis achtmaligen Auftragen, rauhe und spröde Haut schnell glättete, so daß dementsprechend die erfindungsgemäße Zusammensetzung auch zur Therapie von rauher Haut einsetzbar ist. Desweiteren berichteten Anwendern, daß rauhe und spröde Haut im Gegensatz zu früheren Erfahrungen selbst bei extremer Belastung der Haut nicht auftrat, so daß dementsprechend die erfindungsgemäße Zusammensetzung auch zur Verhinderung des Auftretens von rauher und/oder spröder Haut, verwendbar ist.

**[0042]** Die zuvor aufgezeigten Vorteile weisen insbesondere solche Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf, die zwischen 0,002 Gew.% und 8 Gew.% des erfindungsgemäßen Glucanäther-Derivates, zwischen 0 Gew.% und 3 Gew.% eines Alkohols, insbesondere eines C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohols und vorzugsweise Ethanol, zwischen 0,5 Gew.% und 15 Gew.% eines Alkylenglykols, vorzugsweise eines mittelvviskosen Propylenglykols, zwischen 1 Gew.% und 3 Gew.% eines Paraffins, vorzugsweise eines flüssigen Paraffins, zwischen 5,5 Gew.% und 9,5 Gew.% sonstige Zusätze sowie zwischen 92,988 Gew.% und 75 Gew.% Wasser aufweist. Hierbei besitzt eine derartige Zusammensetzung dann eine gel- bis cremeartige Konsistenz auf, so daß sie dementsprechend einfach und unproblematisch topisch zu applizieren ist. Auch konnte festgestellt werden, daß die zuvor angesprochene Zusammensetzung

sehr schnell nach dem Auftragen in die Haut einzieht, so daß ein unerwünschtes Nachfetten der Zusammensetzung bereits nach wenigen Sekunden bis einigen Minuten nach Applikation der Zusammensetzung verschwunden ist. Als sonstige Zusätze weist die zuvor angesprochene Zusammensetzung beispielsweise Verfestigungsmittel, so insbesondere hydrierte Polyisobutene, Konservierungsmittel, so beispielsweise Phenoxyethanol und/oder Imidazolidinyl-Harnstoff, Verdickungsmittel, so beispielsweise Stearinsäure und/oder Palmitinsäure, und Duftstoffe auf.

**[0043]** Das in der zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Zusammensetzung sowie den nachfolgend noch zu beschreibenden erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthaltene Wasser deckt alle wäßrigen Systeme ab, so insbesondere entionisiertes Wasser, destilliertes Wasser, wäßrige Salzlösungen sowie wäßrige Puffersysteme.

**[0044]** Eine bevorzugte Weiterbildung der zuvor beschriebenen topisch anwendbaren pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzung weist als Wirkstoff mindestens ein Glucanäther-Derivat auf, wobei dieser Wirkstoff chemisch so aufgebaut ist und so hergestellt wird, wie dies zuvor für den erfindungsgemäßen Glucanäther sowie das erfindungsgemäße Verfahren beschrieben ist. Hierbei beträgt vorzugsweise die Konzentration dieses Glucanäther-Derivates in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung 0,04 Gew.%, wobei sich diese quantitative Angabe auf das Gewicht der anwendungsfertigen Zusammensetzung bezieht. Insbesondere wird bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung als Glucanäther-Derivat das Natriumsalz des Carboxymethylglucans verwendet, wobei dieses Natriumsalz des Carboxymethylglucans vorstehend durch die Formel VI konkretisiert und dort beschrieben ist.

**[0045]** Darüber hinaus konnte festgestellt werden, daß die erfindungsgemäße topisch anwendbare, pharmazeutisch und/oder kosmetische Zusammensetzung zur Wundheilung verwendbar ist. Nach einem einmaligen bis viermaligen Auftrag auf kleinere Wunden konnte beobachtet werden, daß die Bildung von neuem Gewebe verstärkt abläuft, ohne daß dabei Infektionen oder Entzündungen auftraten. Auch wurde die Narbenbildung beschleunigt, wobei die mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung behandelten Narben elastisch und reißfest waren. Bedingt durch die creme- bis gelartige Konsistenz der erfindungsgemäßen Zusammensetzung trat zudem noch eine angenehme Kühlung der Wunde auf, was insbesondere bei Verbrennungswunden als sehr angenehm empfunden wurde.

**[0046]** Insbesondere weist eine zur Wundheilung topisch anwendbare pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung eine cremeartige bis gelartige Konsistenz auf und enthält zwischen 0,002 Gew.-% und 1 Gew.% des zuvor beschriebenen Glucanäther-Derivates, zwischen 1 Gew.% und 3 Gew.% Panthenol, zwischen 15 Gew.% und 28 Gew.% eines fett- bzw. ölartigen Zusatzes, so vorzugsweise Lecithin, Propylenglykol, Polyethylenglykolether höherer Fettalkohole sowie Triglyceride von höheren Fettsäuren, zwischen 0,05 Gew.% und 7 Gew.% sonstiger Zusätze, wie vorzugsweise Alkohole, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohole, Vitamine, vorzugsweise Vitamin A und/oder Vitamin E und Parfum, sowie zwischen 83,948 Gew.% und 61 Gew.% Wasser.

**[0047]** Besonders gute Ergebnisse lassen sich mit einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung im Bereich der Wundheilung dann erzielen, wenn diese Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zwischen 0,1 Gew.% und 0,2 Gew.% des vorstehend in Formel VI gezeigten und dort beschriebenen Natriumsalzes des Carboxymethyl-Glucans enthält. Hier konnte festgestellt werden, daß eine derartige Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung eine besonders rasche Wundheilung bewirkt, wobei unter den Begriff Wunde alle an sich bekannten kleinen Wunden mit und ohne Infektionsgefahr, wie beispielsweise Schürfwunden, kleine Schnitt- und Kratzwunden, Schrunden, leichte Verbrennungen, Sonnenbrand, Wundsein sowie Entzündungen jeglicher Art fallen.

**[0048]** Neben den zuvor beschriebenen Anwendungen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung konnte desweiteren überraschend festgestellt werden, daß sich die erfindungsgemäße Zusammensetzung auch zur Therapie und/oder Prophylaxe von Hautreizungen und/oder Hauterkrankungen, insbesondere zur Therapie und/oder Prophylaxe von Neurodermitis und/oder Psoriasis, eignet.

**[0049]** Besonders vorteilhaft für eine derartige Anwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung im Bereich der zuvor genannten Hautreizungen und/oder Hauterkrankungen ist es, wenn die erfindungsgemäße Zusammensetzung neben dem Wirkstoff auf der Basis des zuvor beschriebenen Glucanäther-Derivates und Wasser noch mindestens ein Phospholipid sowie mindestens ein Öl aufweist.

**[0050]** Grundsätzlich kann die zuvor beschriebene Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, die somit als Mindestbestandteile Wasser, ein Phospholipid, ein Öl sowie ein Glucanäther-Derivat aufweist, in jeder, für die topische Anwendung geeigneten Darreichungsform vorliegen, wobei eine flüssige Formulierung als Emulsion bzw. Suspension und insbesondere eine Formulierung als Nanoemulsion bevorzugt wird. Im letzteren Fall stellt somit dann die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine Nanoemulsion des mindestens einen Glucanäther-Derivates, des mindestens einen Phospholipids und des mindestens einen Öls in Wasser oder in einem Gemisch aus Wasser und Alkohol dar, wobei die Teilchengröße der emulgierten Teilchen vorzugsweise zwischen 30 nm und 5.000 nm, insbesondere zwischen 50 nm und 200 nm, variiert.

**[0051]** Bezüglich des in dieser Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthaltenen Öls ist festzuhalten, daß es sich hierbei entweder um ein einziges Öl oder um ein Gemisch von Ölen, insbesondere um ein Gemisch von pflanzlichen flüssigen Ölen, handelt.

**[0052]** Vorzugsweise weist die zuvor beschriebene Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung

dann als Öl ein Gemisch von pflanzlichen Ölen auf, wobei dieses Gemisch von pflanzlichen flüssigen Ölen insbesondere Mandelöl, Avocadoöl, Calendulaöl und/oder Jojobaöl umfaßt.

**[0053]** Insbesondere dann, wenn die zuvor beschriebene, topisch anwendbare pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung, die vorzugsweise als Nanoemulsion vorliegt, zwischen 0,05 Gew.% und 1 Gew.% des Glucanäther-Derivates, wie dieses vorstehend beschrieben und/oder wie dieses nach dem zuvor beschriebenen Verfahren hergestellt ist, zwischen 15 Gew.% und 25 Gew.% des Öls, insbesondere eines pflanzlichen Öls und vorzugsweise einer Mischung von Mandelöl, Avocadoöl, Calendulaöl und/oder Jojobaöl, zwischen 1 Gew.% und 5 Gew.% eines Phospholipids, insbesondere eines Phospholipids, das zwischen 50 Gew.% und 90 Gew.% Phosphatidylcholin enthält, zwischen 0 Gew.% und 8 Gew.% eines Alkohols, vorzugsweise eines C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohols, zwischen 8 Gew.% und 15 Gew.% sonstiger Zusätze sowie zwischen 75,9 Gew.% und 46 Gew.% Wasser aufweist, besitzt eine derartige spezielle Zusammensetzung hervorragende therapeutische und/oder prophylaktische Eigenschaften. Unter den vorstehend verwendeten Begriff "sonstiger Zusätze" fallen insbesondere Konservierungsmittel, wie vorzugsweise Phenoxyethanol, Vitamine, wie vorzugsweise Vitamin E-Acetat, Glycerin und Parfum.

**[0054]** Wenn die zuvor beschriebene topisch anwendbare pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung zur Therapie und/oder Prophylaxe von Hautreizungen und/oder Hauterkrankungen eingesetzt wird und wenn diese Zusammensetzung dann als Nanoemulsion vorliegt und insbesondere 0,2 Gew.% des Glucanäther-Derivates, vorzugsweise das in Formel VI wiedergegebene Natriumsalz des Carboxymethylglucans, enthält, läßt sich eine derartige spezielle Zusammensetzung hervorragend zur Behandlung von Neurodermitis sowie Psoriasis einsetzen, wie anhand einer ersten Studie, die nachfolgend noch beschrieben ist, festgestellt wurde.

**[0055]** Insgesamt ist somit festzuhalten, daß die zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als topisch anwendbare pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzungen zur Behandlung von Hautreizungen bzw. Hauterkrankungen, die ihre Ursache in einem oxidativen Streß in der Haut haben, als Sonnenschutzmittel, als Sonnenmilch nach einer Bestrahlung, als Tagescreme, als Körpercreme und/oder als Reinigungszusammensetzungen mit hervorragenden Erfolgen anwendbar sind. Desweiteren konnte festgestellt werden, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch als Anti-Aging-Mittel einsetzbar und dabei insbesondere zur Straffung der Haut, zur Reduktion der Faltentiefe und/oder zur Prophylaxe und/oder Therapie von rauher und/oder spröder Haut verwendbar sind. Ferner hat sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zur Wundheilung und/oder zur Therapie und/oder Prophylaxe von Hautreizungen und/oder Hauterkrankungen, insbesondere zur Therapie und/oder Prophylaxe von Neurodermitis und/oder Psoriasis, mit großem Erfolg eingesetzt werden können.

**[0056]** Zuvor ist wiederholt beschrieben worden, daß die erfindungsgemäße Zusammensetzung als Wirkstoff Glucanäther-Derivate, insbesondere Carboxymethylglucan, enthält, wobei die entsprechenden Monomereinheiten dieser Glucanäther-Derivate über eine 1,3-beta-glykosidische Bindung miteinander verknüpft sind. Diese Formulierung soll jedoch auch solche Derivate umfassen, bei denen die Monomereinheiten linear über eine 1,3-beta-glykosidische Bindung und zusätzlich noch verzweigt über eine 1,6-beta-glykosidische Bindung verknüpft sind, wobei jedoch der Anteil der verzweigten 1,6-beta-glykosidischen Bindungen wesentlich geringer ist als der Anteil der linearen 1,3-beta-glykosidischen Bindungen und insbesondere zwischen 0 % und 20 %, vorzugsweise zwischen 4 % und 10 %, bezogen auf den Anteil der 1,3-glykosidischen Bindungen, ausmacht.

**[0057]** Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

#### Herstellung von Carboxymethyl-Glucan

**[0058]** 1 kg Glucan wurde in 20 l Isopropanol unter Rühren in der Kälte suspendiert und mit 2 kg 30 Gew.%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung während 16 Stunden bei Raumtemperatur (16 °C - 22 °C) behandelt.

**[0059]** Nach Abschluß dieser alkalischen Behandlung wurde nach einer kurzen Verweilzeit von etwa 20 Minuten der über der Suspension anstehende Überstand von 8 l des wäßrigen alkalischen Isopropanols abdekantiert. Hiernach erfolgte die Zugabe von 8 l Isopropanol.

**[0060]** Unter Rühren wurde dann die Suspension auf 60 °C erwärmt.

**[0061]** Nach Erreichen der Endtemperatur wurden 1,5 kg des Natriumsalzes der Chloressigsäure, gelöst in 1,5 kg Wasser, zugesetzt.

**[0062]** Nach einer Gesamtreaktionszeit von 2,5 Stunden bei 60 °C wurde das Reaktionsprodukt sedimentiert und die darüber befindliche Flüssigkeit abdekantiert. Anschließend erfolgte ein Zusatz von 4 l einer wäßrigen Isopropanollösung (V:V, 50 % : 50 %).

**[0063]** Nachdem das Reaktionsprodukt gewaschen war, wurde das Natriumsalz des Carboxymethyl-Glucans in 20 l Wasser gelöst. Es erfolgte ein Zusatz zu der Lösung einer 10 N Salzsäure, derart, daß der pH-Wert der Lösung auf einen Wert von 7 eingestellt wurde.

**[0064]** Aus der neutralisierten, wäßrigen Lösung wurde das Natriumsalz des Carboxymethyl-Glucans durch Zusatz von 40 l Isopropanol ausgefällt.

**[0065]** Nach Abtrennung des ausgefällten Natriumsalzes des Carboxymethyl-Glucans wurde dieses im Vakuum-

## EP 1 197 216 A1

Trockenschrank bei 60 °C getrocknet.

**[0066]** Die Ausbeute an Natriumsalz des Carboxymethyl-Glucans betrug 1,3 kg.

**[0067]** Das Natriumsalz des Carboxymethyl-Glucans wurde analysiert. Hierbei zeigte sich, daß das Produkt einen Durchschnittssubstitutionsgrad von  $0,75 \pm 0,1$  aufwies.

### In-Vivo-Test von 3 Formulierungen in bezug auf Ihre Wirksamkeit gegen den UVA-induzierten oxidativen Streß

**[0068]** Es wurden drei unterschiedliche Creme formuliert, wobei die Creme folgende Zusammensetzungen aufwiesen:

	Creme A
1. Komponente:	0,5 % Phenoxyethanol 0,3 % Imidazolidinyl Urea 0,02 % Triethanolamine 2 % Alcohol 1 % Propylene Glycol 87,66 % Aqua
2. Komponente:	4 % PEG-5 Glyceryl Stearate 1 % Cetyl Alcohol 1 % Stearic Acid 2 % Paraffinum Liquidum 0,5 % Hydrogenated Polyisobutene
3. Komponente:	0,02 % Parfum
	Creme B
1. Komponente:	0,5 % Phenoxyethanol 0,3 % Imidazolidinyl Urea 0,02 % Triethanolamine 2 % Alcohol 1 % Propylene Glycol 0,2 % Sodium Carboxymethyl Betaglukan 87,46 % Aqua
2. Komponente:	4 % PEG-5 Glyceryl Stearate 1 % Cetyl Alcohol 1 % Stearic Acid 2 % Paraffinum Liquidum 0,5 % Hydrogenated Polyisobutene
3. Komponente:	0,02 % Parfum
	Creme C
1. Komponente:	0,5 % Phenoxyethanol 0,3 % Imidazolidinyl Urea 0,02 % Triethanolamine 2 % Alcohol 1 % Propylene Glycol 0,04 % Sodium Carboxymethyl Betaglukan 87,62 % Aqua

# EP 1 197 216 A1

(fortgesetzt)

	Crème C
2. Komponente:	4 % PEG-5 Glyceryl Stearate 1 % Cetyl Alcohol 1 % Stearic Acid 2 % Paraffinum Liquidum 0,5 % Hydrogenated Polyisobutene
3. Komponente:	0,02 % Parfum

**[0069]** Die vorstehend wiedergegebenen %-Angaben beziehen sich alle auf Gewichtsprozent und die dort verwendeten Produktbezeichnungen entsprechen der INCI-Declaration, wie sie dem "International Cosmetic Ingredient Dictionary", 1995, veröffentlicht von "The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association", Washington, zu entnehmen sind.

**[0070]** Zur Herstellung der Cremes A bis C wurde einheitlich wie folgt verfahren:

**[0071]** Die erste Komponente wurde jeweils in einen Reaktor eingefüllt und auf ca. 60 °C erwärmt. Unter Rühren wurden die auf etwa 70 °C erwärmte zweite Komponente zugegeben. Die vereinigten Komponenten wurden sodann in dem Reaktor homogenisiert. Anschließend erfolgte unter Rühren ein Abkühlen des Gemisches auf ca. 35 °C. Nach Erreichen dieser Temperatur wurde die dritte Komponente zugegeben und unter Rühren auf 25 °C abgekühlt.

**[0072]** Auf definierten Hautarealen (Durchmesser ca. 2,5 cm) der Unterarminnenseiten von 10 Probanden wurden für 5 Tage zweimal täglich ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> die jeweilige Creme A bis Creme C appliziert. Zwei Felder blieben unbehandelt und dienten als Kontrolle.

**[0073]** Am fünften Tag erfolgte 30 Minuten nach der letzten Applikation der Creme A bis C eine Bestrahlung mit UVA-Licht (10 J/cm<sup>2</sup>; Strahlungsquelle: Multiport, Modell 601, Solar Light, USA). Ein Testfeld wurde jeweils nicht bestrahlt.

**[0074]** Nach Extraktion des Squalens und des Squalenhydroperoxids mit 1 ml Ethanol wurden hochdruckflüssigkeit-schromatographisch die Konzentrationen des Squalens und des Squalenhydroperoxids in den Extrakten der unterschiedlich behandelten definierten Hautarealen bestimmt.

**[0075]** Die Squalen-Bestimmung erfolgte nach H.P. Nissen et al, Chromatographia 11/12; 686-690; 1990, wobei für die Bestimmung folgende HPLC-Bedingungen eingehalten wurden:

Flußrate	1 ml/min
Säule	LiChrospher RP 18 (5 µm) ; 4,6 x 125 mm
Eluent	Acetonitril/i-Propanol (50/50)
Detektion	210 nm

**[0076]** Die Bestimmung des Squalenhydroperoxids erfolgte nach J.R. Zhang et al, Free Radic. Biol. Med. 1: 1-10; 1995, A.E. Holley et al, Free Rad. Res. Comms. Vol. 15., No. 1., 51-63; 1991 und C. Colin et al, IFSCC-Konferenz 1994, Venedig, A 105, wobei eine Nachsäulenderivatisierung mit Isoluminol/Mikroperoxidase durchgeführt wurde, wobei die Detektion durch Chemilumineszenz erfolgte. Hierbei galten folgende Bedingungen:

Flußrate	1 ml/min
Säule	LiChrospher RP-Select B (5 µm); 4,6 x 125 mm
Eluent	Methanol
Derivatisierungsreagenz	Isoluminol (1 mM) und Mikroperoxidase (10 µg/ml) gelöst in 100 mM Borat-Puffer (pH 10)/Methanol (70/30)
Flußrate/ Derivatisierungsreagenz	0,8 ml
Detektion	Chemilumineszenz

**[0077]** Als Ergebnis der Untersuchung ist festzuhalten, daß in den Extrakten, die von den mit den Cremes B und C behandelten Hautarealen gewonnen wurden, nur geringe Mengen an Squalenhydroperoxids nachgewiesen werden konnten. Hingegen ließen sich in solchen Extrakten, die aus der mit der Creme A behandelten Hautareal sowie aus

## EP 1 197 216 A1

den unbehandelten Hautarealen nach Bestrahlung gewonnen wurden, größere Mengen an Squalenhydroperoxid analysieren.

[0078] Da Squalenhydroperoxid durch reaktive Sauerstoffspezies gebildet wird, kann aus diesen Ergebnissen geschlossen werden, daß die Creme B und C, die den Wirkstoff Natriumsalz des Carboxymethyl-Glucans enthalten, in der Lage sind, die Bildung von Squalenhydroperoxiden durch freie Radikale deutlich zu reduzieren.

[0079] In der folgenden Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Untersuchung als prozentuale Verhinderung der Peroxidation der mit den Cremes B und C behandelten Arealen relativ zu dem mit der Creme A behandelten Areal ausgedrückt.

Tabelle 1

Produkt	Verhinderung der Peroxidation (in %) bezogen auf die mit Creme A behandelten Hautarealen
Creme B	94,9
Creme C	58,9

[0080] Die vorstehend in der Tabelle 1 wiedergegebene Verhinderung der Peroxidation wird wie folgt berechnet:

$$100 \times (\text{SQOOH (Creme A)} - \text{SQOOH (Creme B oder Creme C)}) / \text{SQOOH (Creme A)}$$

$$\text{SQOOH} = \text{Squalenhydroperoxidkonzentration} / \text{Squalenkonzentration}$$

[0081] Weder bei der Creme B noch bei der Creme C konnte während der Anwendung bei den 10 Probanden, deren Alter zwischen 18 Jahren und 40 Jahren betrug, irgendeine Hautunverträglichkeit oder eine Hautreizung beobachtet werden.

### In-Vivo-Test von zwei Formulierungen in bezug auf ihre Wirksamkeit als Anti-Aging-Mittel

[0082] Zum Nachweis der Wirksamkeit von Glucanäther-Derivate enthaltenden Zusammensetzungen wurden zwei cremeartigen Formulierungen untersucht, wobei die nachfolgend wiedergegebene cremeartige Zusammensetzung mit der Bezeichnung 2LA als Wirkstoff das Natriumsalz des Carboxymethylbetaglucans, wie dieses vorstehend durch die Formel VI charakterisiert ist, enthält, während die ansonsten identisch aufgebaute cremeartige Zusammensetzung mit der Bezeichnung 2LB diesen zuvor genannten Wirkstoff nicht aufwies.

[0083] Die beiden untersuchten Zusammensetzungen 2LB und 2LA, die analog zum vorstehenden Beispiel hergestellt wurden, wiesen die nachfolgend aufgelisteten Inhaltsstoffe auf, wobei die Produktbezeichnungen der INCI-Declaration, wie sie dem zuvor genannten Dictionary zu entnehmen ist, entsprechen.

INCI-Namen	2LB Gew. %	2LA Gew. %
Aqua	87,5	87,46
Alcohol	2	2
Propylene Glycol	1	1
Sodium Carboxymethyl Betaglucan	0	0,04
Phenoxyethanol	0,5	0,5
Imidazolidinyl Urea	0,3	0,3
PEG-5 Glyceryl Stearate	4	4
Cetylalcohol	1	1
Stearic Acid/Palmitic Acid	1	1
Paraffin	2	2
hydriertes Polyisobuten	0,5	0,5
Parfum	0,2	0,2

[0084] Zehn gesunde weibliche Testpersonen in einem Alter zwischen 61 und 75 Jahren trugen zweimal täglich über

einen Zeitraum von 28 Tagen auf ausgewählte Testgebiete auf den Unterarminnenseiten und im Gesicht (Augenfalten) die zuvor beschriebenen Zusammensetzungen 2LA und 2LB auf.

**[0085]** Zu Beginn der Studie wurde vor der ersten Applikation der Zusammensetzungen die Hautelastizität, die Faltentiefe sowie die Hautrauhigkeit gemessen, wobei diese zuvor genannten drei Parameter nach 14 Tagen und 28 Tagen nach Applikation wiederholt wurden.

**[0086]** Die Testpersonen wurden angewiesen, drei Tage vor Beginn der Prüfung und während der gesamten Testzeit (28 Tage) keine anderen Externa auf die Testgebiete aufzutragen. Zur Reinigung durfte in den Testgebieten nur Wasser verwendet werden.

**[0087]** Die letzte Messung nach 28 Tagen erfolgte 8 Stunden nach der letzten Applikation des jeweiligen Produktes.

**[0088]** Die Testareale der Unterarminnenseiten wurden zweimal pro Woche mit einem Sonnensimulator mit 0,75 MED (minimale Erythemdosis) bestrahlt. Die zuvor angesprochenen Parameter wurden wie folgt gemessen:

a) Messung der Hautelastizität (Hautstraffung)

**[0089]** Die Elastizität der Haut wurde mit dem Cutometer SEM 474 (Hersteller: Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln) gemessen. Hierbei wurde die Hautoberfläche durch ein angelegtes Vakuum in die Öffnung (2 mm, innerer Durchmesser) einer speziellen Sonde gezogen. Die Eindringtiefe der Haut in die Sonde wurde ohne mechanische Einwirkung reibungslos optisch erfaßt. Die Messungen wurden mit konstanten Unterdruck (500 mbar) bei einer Meßzeit von 1 Sekunde durchgeführt. Anschließend wurde der Unterdruck für 1 Sekunde abgeschaltet und der Meßzyklus dann noch fünfzigmal wiederholt.

**[0090]** Zur Auswertung wurden die 50 maximalen und 50 minimalen Amplituden verwendet. Die Datensätze (für jeden Probanden und jeden Meßtag) wurden dann an eine logarithmische Funktion des Typs  $y = 1/a (\ln x + b)$  angepaßt, wobei  $x$  = maximale Amplitude bzw. minimale Amplitude und  $y$  = Anzahl der Meßzyklen entspricht. Die Anpassung geschah durch die Minimierung der Summe der Restwerte für die angepaßte Kurve (Programm: Statgraphics Plus for Windows-Version 3.0 - Manugistics, USA).

**[0091]** Bei allen Anpassungen war der Betrag des Korrelationskoeffizienten größer als 0,9. Die Werte von  $a$  und  $b$  der individuellen logarithmischen Funktionen wurden dann für jedes Testareal und jeden Meßzeitpunkt gemittelt. Aus den Mittelwerten wurden die logarithmischen Funktionen gezeichnet und miteinander verglichen. Die Flächen unter den Funktionen wurden durch Bildung des Integrals zwischen 0 und 100 nach

$$y = \int (1/a \ln x + b/a) dx = (bx + x \ln x)/a$$

sowohl für die Maxima als auch für die Minima berechnet (Programm: Mathcad 6.0 Mathsoft, USA).

b) Messung der Faltentiefe

**[0092]** Die Bestimmung der Faltentiefe erfolgt mit dem Hautoberflächenmeßgerät OFR 01 (Romano GmbH, Köln). Die Bestimmung der Faltentiefe erfolgte mit Hilfe der Profilometrie. Zur Beschreibung der Faltentiefe wird der Parameter  $R_t$  (DIN 4768/1) gewählt.  $R_t$  ist die maximale Rauhtiefe, d.h. der Abstand zwischen der Linie der Erhebung und der Linie der Vertiefung innerhalb der Meßstrecke. Da eine direkte Messung an den Hautoberflächen nicht möglich ist, wurden entsprechende Hautabdrücke mit Silasoft N (Hersteller: Detax-Dentol, Karlsruhe) angefertigt und unter den nachfolgenden Bedingungen vermessen:

Meßweg	15.000 µm
auswertbarer Weg	12.500 µm
Schrittweite	2,5 µm
Gesamtschritte	5.000
Zahl der Messungen pro Abdruck	11

c) Messung der Hautrauhigkeit

**[0093]** Die Bestimmung der Hautrauhigkeit erfolgte mit dem Skin Visiometer VS 400 (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln).

**[0094]** Das Meßprinzip beruht auf der Durchleuchtung eines sehr dünnen, speziell angefärbten Silikonhautabdruckes. Das Licht wird dabei von dem Silikonmaterial, je nach dessen Stärke, entsprechend absorbiert. Der Silikonhautabdruck bildet die Höhen und Tiefen der Haut als Negative ab, d.h. Hautfältchen sind im Abdruck höher, dementspre-

chend ist das Silikonmaterial an dieser Stelle dicker. Die Meßmethode basiert auf dem Bouguer-Lambertschen Absorptionsgesetz.

[0095] Durch Sichtbarmachung der Lichtabsorption, z.B. durch eine schwarz/weiß CCD-Kamera auf einem PC-Monitor, ist es möglich, die Höhe und Tiefen jedes Punktes des Abdruckes durch eine entsprechende Einstufung in eine Grauwert-Skala darzustellen. Die Entfernung eines jeden Punktes zur Grundlinie des Hautabdruckes kann durch die speziell entwickelte Bild-Digitalisierungstechnik und die Software des Skin Visiometers VS 400 in mm berechnet werden.

[0096] Die so gewonnenen Meßdaten wurden zentral nach eingehender Plausibilitätsprüfung und Qualitätssicherung in einen Rechner übernommen. Die Auswertung wurde mit Hilfe der Software "Statgraphics" für Windows, Version 3.0 - Manugistics, USA durchgeführt. Neben der deskriptiven Statistik wurde der "Wilcoxon matched pairs signed rank test" eingesetzt, wobei  $p \leq 0,05$  als Hinweis auf einen statistischen Unterschied gilt.

[0097] Als Ergebnis der zuvor angesprochenen Untersuchung ist festzuhalten, daß die Anwendung des Produktes 2LA nach 28 Tagen zu einer statistisch signifikanten Straffung der Haut gegenüber der Ausgangssituation und gegenüber der unbehandelten Situation führt. Weiterhin bewirkt die Anwendung der Zusammensetzung 2LA eine statistisch signifikante Reduktion der Faltentiefe gegenüber der Ausgangssituation, während sich die Hautrauhigkeit ebenfalls statistisch gesichert vermindert. Desweiteren zeigen die Testergebnisse deutlich, daß die Zusammensetzung 2LA der Zusammensetzung 2LB deutlich überlegen ist.

[0098] Diese zuvor wiedergegebenen Aussagen werden durch die Abbildungen 1 bis 3 quantifiziert.

## In-Vivo-Test von einer Formulierung in bezug auf seine Wirksamkeit zur Behandlung von Psoriasis und Neurodermitis

[0099] Es wurde eine Mikroemulsion hergestellt, die die folgenden Inhaltsstoffe aufwies:

INCI-Namen	Gew. %
Lecithin	2,5
Alcohol	6
Sweet Almond Oil	10
Avocado Oil	5
Calendula Oil	5
Tocopheryl Acetat	0,1
Glycerine	10
Aqua	60,6
Propylene Glycol	0,5
Phenoxyethanol	0,1
Sodium Carboxymethyl Betaglukan	0,2
Parfum	0,01

[0100] Die zuvor wiedergegebenen Bezeichnungen der Inhaltsstoffe erfolgte nach der INCI-Declaration, wie diese dem zuvor zitierten Dictionary zu entnehmen ist.

[0101] Mit dieser, nachfolgend auch als Zusammensetzung D bezeichneten Formulierung wurde zunächst eine 31 Jahre alte Frau behandelt, wobei diese Patientin an Psoriasis guttata erkrankt ist. Hierbei waren der rechte Handrücken, der linke kleine Finger, beide Beine (Innen- und Außenseite mehrere ca. 1 cm große Stellen), das linke Bein (5 cm große Stelle oberhalb des Fußinnenknöchels, entstanden nach starker, zweigradiger Verbrennung) sowie der gesamte Oberkörper mit kleineren Herden befallen, wobei zusätzlich noch beide Ellenbogen stark verkrustet waren.

[0102] Zur Behandlung wurden die befallenen Herde mehrmals nacheinander eingecremt, bis ein Sättigungsgefühl der Haut erreicht wurde.

[0103] Bereits nach einer viertägigen Behandlung waren die auf dem rechten Handrücken befallenen Stellen mit Ausnahme einer ganz kleinen Stelle ausgeheilt. An beiden Beinen war ein deutlicher Rückgang der Hautrötung sowie des Befalls feststellbar. Der 5 cm große Herd zeigte ebenfalls eine deutliche Heilung und einen deutlichen Rückgang der Rötung.

[0104] Die Patientin berichtete über ein subjektiv empfundenes gutes Hautgefühl und über ihre geschmeidige Haut nach Anwendung der Zusammensetzung D.

[0105] Eine 43 Jahre alte Frau, die seit etwa 30 Jahren an Psoriasis erkrankt ist und die in den letzten 10 Jahren nur noch einzelne, sporadisch auftretende Herde der Erkrankung am Ellenbogen und der Kopfhaut aufwies, berichtete, daß sie durch Anwendung der Zusammensetzung D auf den sporadisch auftretenden Psoriasisbefall innerhalb von



wenigen Tagen eine nahezu sofortige Heilung erzielte. Dieses positive Ergebnis veranlaßte die Patientin, die früher eingesetzte Cortisonsalbe nicht mehr anzuwenden, da die Zusammensetzung D bei einem plötzlich auftretenden Psoriasisbefall eine bessere Abhilfe brachte als die ursprünglich verwendete Cortisonsalbe.

**[0106]** Ein 33 Jahre alter Mann, der über die Stirn verteilte, ca. 1 cm große entzündliche und schuppige Flecken, die sich bis in den Haaransatz und hinter die Ohren erstrecken, aufwies, verwendete etwa 2 Monaten die Zusammensetzung D. Hierbei erfolgte die Anwendung der Zusammensetzung D täglich nach dem Duschen. Bereits nach einwöchiger Anwendung der Zusammensetzung D konnte festgestellt werden, daß die entzündlichen, schuppigen Flecken nahezu spurlos verschwunden waren, wobei nach Abbruch der Behandlung mit der Zusammensetzung D nahezu unmittelbar erneut diese entzündlichen Herde auftraten. Desweiteren berichtete der Patient, daß nach Auftragen der Zusammensetzung D eine deutliche Linderung des Juckreizes zu bemerken war, wobei desweiteren die Anwendung der Zusammensetzung D dem Patienten ein deutliches positives Hautgefühl vermittelte.

**[0107]** Ein 17-jähriger Mann mit einer deutlich am Körper feststellbaren Neurodermitis wurde während 2,5 Wochen täglich zweimal mit der Zusammensetzung D behandelt. Nach Ablauf dieser Behandlungszeit war die Neurodermitis restlos verschwunden. Sobald jedoch die Behandlung mit der Zusammensetzung D beendet wurde, trat der Neurodermitis-Befall sofort wieder auf. Dies führte dazu, daß der Patient die entsprechende Behandlung fortführte, was wiederum innerhalb von kürzester Zeit eine deutliche Heilung bewirkte.

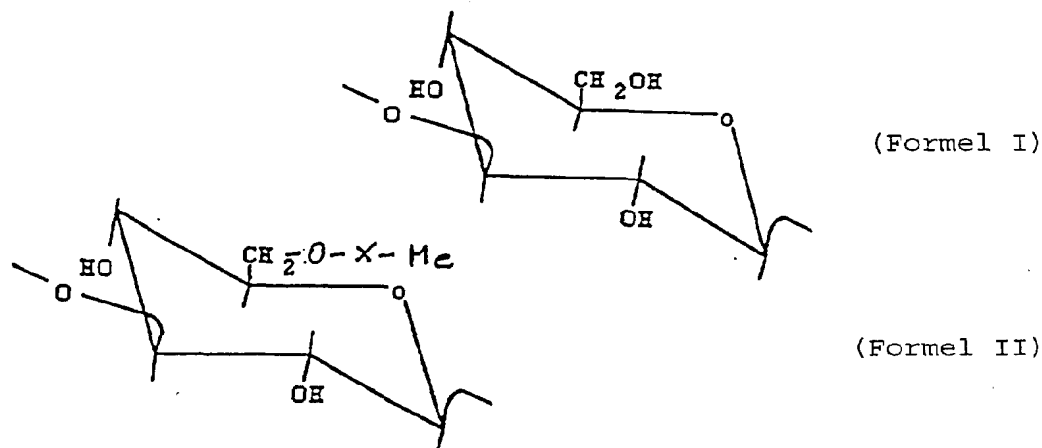
**[0108]** Eine für die Wundheilung verwendbare cremeartige Zusammensetzung weist insbesondere die nachfolgend wiedergegebenen Inhaltsstoffe auf:

INCI-Namen	Gew. %
Aqua	70
Sodium Carboxymethyl Betaglukan	0,1
Panthenol	2
Propylene Glycol	0,25
Alcohol	0,5
Glycerine	1
Pentylenglycol	1
Methylchloroisothiazolinone	0,1
Allantoin	0,1
Disodium EDTA	0,1
Diisopropyl Adipate	3
Rentinyol Acetate	0,5
Lecithin	0,2
Caprylic/Capric Triglyceride	9
Steareth-2	3
Steareth-21	2
Tocopheryl Acetat	2
Farnesol	1
Stearic Acid/Palmitic Acid	1,5
Polyacrylamide	2,5
Parfum	0,15

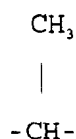
**[0109]** Die vorstehend verwendeten Bezeichnungen entsprechen der Declaration, wie sie dem "International Cosmetic Ingredient Dictionary", 1995, veröffentlicht von "The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association", Washington, zu entnehmen sind.

## Patentansprüche

1. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung, wobei die Zusammensetzung neben den üblichen Inhaltsstoffen mindestens einen Wirkstoff enthält, der mindestens ein polymeres Glucanäther-Derivat ist, das neben Monomereinheiten der Formel I auch solche Monomereinheiten der allgemeinen Formel II aufweist,

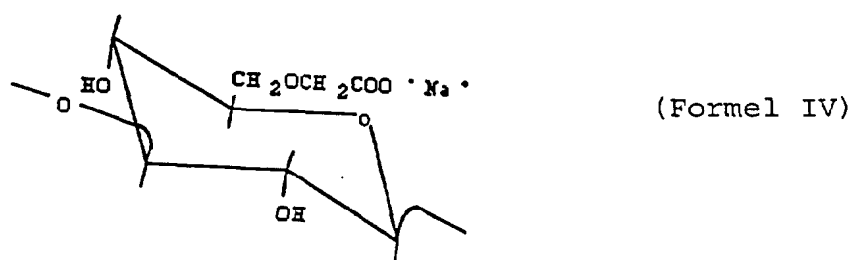


20 wobei die Monomereinheiten der Formel I mit den Monomereinheiten der Formel II über eine 1,3-beta-glykosidische Bindung verknüpft sind und wobei in Formel II X eine  $-\text{CH}_2\text{-COO-}$  Gruppe, eine  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$  Gruppe, eine



30  $\text{COO-}$  Gruppe und/oder eine  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{-}$  Gruppe und Me Wasserstoff, ein Alkali- und/oder ein Erdalkalimetall bedeuten, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung das Glucanäther-Derivat in einer Konzentration zwischen 0,002 Gew.% und 8 Gew.%, vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 0,02 Gew.% und 4 Gew.%, enthält.

- 35 2. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung als Wirkstoff ein solches polymeres Glucanäther-Derivat enthält, das mindestens eine Monomereinheit der nachfolgenden Formel IV



50 aufweist.

- 55 3. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Glucanäther-Derivat einen Durchschnittssubstitutionsgrad von  $0,75 \pm 0,1$  aufweist.
4. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Therapie von durch oxidativen Streß in der Haut hervorgerufenen Erkrankungen und/oder Reizungen verwendbar ist.

5. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung als Anti-Aging-Mittel verwendbar ist und insbesondere zur Straffung der Haut, zur Reduktion der Faltentiefe und/oder zur Prophylaxe und/oder Therapie von rauher Haut einsetzbar ist.

6. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung zwischen

0,002 Gew.% und 8 Gew.% des Glucanäther-Derivates  
 0 Gew.% und 3 Gew.% eines Alkohols  
 0,5 Gew.% und 15 Gew.% eines Alkylenglykols  
 1 Gew.% und 3 Gew.% eines Paraffins  
 5,5 Gew.% und 9,5 Gew.% sonstiger Zusätze sowie  
 92,988 Gew.% und 75 Gew.% Wasser

enthält.

7. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung 0,04 Gew.% des Glucanäther-Derivates, insbesondere 0,04 Gew.% Carboxymethylglucan-Natriumsalz, aufweist.

8. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung zur Wundheilung verwendbar ist.

9. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung eine cremartige Konsistenz besitzt und zwischen

0,002 Gew.% und 1 Gew.% des Glucanäther-Derivates  
 1 Gew.% und 3 Gew.% Panthenol  
 15 Gew.% und 28 Gew.% eines fett- bzw. ölartigen Zusatzes  
 0,05 Gew.% und 7 Gew.% sonstiger Zusätze sowie  
 83,948 Gew.% und 61 Gew.% Wasser

aufweist.

10. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung zur Therapie und/oder Prophylaxe von Hautreizungen und/oder Hauterkrankungen, insbesondere zur Therapie und/oder Prophylaxe von Neurodermitis und/oder Psoriasis, verwendbar ist.

11. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung neben Wasser mindestens ein Phospholipid, mindestens ein Öl sowie mindestens ein Glucanäther-Derivat aufweist.

12. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 oder 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung eine Nanoemulsion des mindestens einen Glucanäther-Derivates, des mindestens einen Phospholipids und des mindestens einen Öls in Wasser ist.

13. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung als Öl ein Ölgemisch, insbesondere ein Gemisch von pflanzlichen Ölen, aufweist.

14. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Gemisch von pflanzlichen Ölen Mandelöl, Avocadoöl, Calendulaöl und/oder Jojobaöl umfaßt.

15. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung zwischen

## EP 1 197 216 A1

0,05 Gew.% und 1 Gew.% des Glucanäther-Derivates  
15 Gew.% und 25 Gew.% des Öls  
1 Gew.% und 5 Gew.% des Phospholipids  
0 Gew.% und 8 Gew.% eines Alkohols  
8 Gew.% und 15 Gew.% sonstiger Zusätze sowie  
75,9 Gew.% und 46 Gew.% Wasser

enthält.

16. Topisch anwendbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung 0,2 Gew.% des Glucanäther-Derivates, insbesondere Carboxymethylglucan-Natriumsalz, aufweist.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 01 12 8699

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	F. ZÜLLI ET AL.: "CM-Glucan a new yeast polysaccharide for cosmetic use" COSMETICS AND TOILETRIES MANUFACTURE WORLDWIDE, 1994, Seite 131,133,134,136 XP002090001	1-5,8,10	A61K31/716 C08B37/00 A61K7/48
Y	*Das ganze Dokument*	6,7,9, 11-16	
Y	DE 44 31 251 A (AUDOR PHARMA GMBH) 7. März 1996 (1996-03-07) * Ansprüche 1-3,13; Beispiel 1 *	6,7,9, 11-16	
A	F. ZÜLLI ET AL.: "Photoprotective effects of CM-glucan on cultured human skin cells" EURO COSMETICS, Bd. 1995, Nr. 11, 1995, Seite 46-50 XP002090000 * Seite 48 - Seite 49 *	1-6,8,10	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 474 (C-0890), 3. Dezember 1991 (1991-12-03) & JP 03 204804 A (MITSUI TOATSU CHEM. INC.) * Zusammenfassung *		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)  C08B A61K
A	DE 21 52 059 A (AJINOMOTO CO., INC.) 20. April 1972 (1972-04-20) * Ansprüche 1,7,11,12; Beispiele 1-3 *		
A	EP 0 397 880 A (SEIKAGAKU KOGYO CO., LTD.) 22. November 1990 (1990-11-22) * Beispiel 9 *		
-/--			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>MÜNCHEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>19. Februar 2002</b>	Prüfer <b>Radke, M</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.82 (PatCat03)



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 01 12 8699

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
A	US 4 454 315 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 12. Juni 1984 (1984-06-12) * Spalte 5, Zeile 1 - Spalte 7, Zeile 33; Ansprüche 1,4,6; Beispiele 11-19 *		
A	S. DEMLEITNER ET AL.: "Synthesis and antitumour activity of sulfoalkyl derivatives of curdlan and lichenan" CARBOHYDRATE RESEARCH, Bd. 226, 30. März 1992 (1992-03-30), Seite 247-252 XP000258120 * Tabelle 1 *		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Forschungsort <b>MÜNCHEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>19. Februar 2002</b>	Prüfer <b>Radke, M</b>
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet  Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie  A : technologischer Hintergrund  O : mündliche Offenbarung  P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  D : in der Anmeldung angeführtes Dokument  L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument  &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1505 03 82 (P04003)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 01 12 8699

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

19-02-2002

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 4431251	A	07-03-1996	DE	4431251 A1	07-03-1996
JP 03204804	A	06-09-1991	KEINE		
DE 2152059	A	20-04-1972	JP	48037590 B	12-11-1973
			DE	2126217 A1	09-12-1971
			DE	2152059 A1	20-04-1972
			FR	2093991 A1	04-02-1972
			FR	2111707 A5	09-06-1972
			GB	1357577 A	26-06-1974
			NL	7107546 A	06-12-1971
			US	3822239 A	02-07-1974
EP 0397880	A	22-11-1990	CA	1328074 A1	29-03-1994
			AU	625098 B2	02-07-1992
			AU	4204589 A	02-04-1990
			DE	68925420 D1	22-02-1996
			EP	0397880 A1	22-11-1990
			WO	9002951 A1	22-03-1990
			JP	2186267 A	20-07-1990
			US	5155032 A	13-10-1992
			JP	2547264 B2	23-10-1996
			KR	141685 B1	01-07-1998
			US	5474984 A	12-12-1995
			US	5641643 A	24-06-1997
US 4454315	A	12-06-1984	JP	1385749 C	26-06-1987
			JP	53066442 A	13-06-1978
			JP	61052125 B	12-11-1986
			BE	860885 A1	16-05-1978
			CA	1100951 A1	12-05-1981
			CA	1094453 A2	27-01-1981
			CH	634855 A5	28-02-1983
			DE	2751570 A1	24-05-1978
			DK	510177 A	19-05-1978
			FR	2421617 A1	02-11-1979
			FR	2438056 A1	30-04-1980
			GB	1595596 A	12-08-1981
			NL	7712764 A	22-05-1978
			SE	432939 B	30-04-1984
			SE	7713016 A	19-05-1978
			SU	1024011 A3	15-06-1983

EPC FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82